



**Antonio García García**

Profesor Emérito Universidad Autónoma de Madrid

La II Jornada sobre los Ensayos Clínicos Fase I en España se celebró en el Parque Científico de Barcelona, el pasado 14 de junio. Asistimos 100 profesionales de los distintos entornos del ensayo clínico.

## Crónica de la II Jornada sobre los Ensayos Clínicos Fase I en España

Con los años me he ido familiarizando con el complejo mundo de ensayo clínico. La Jornada que da título a esta reseña ha contribuido notablemente a enriquecer mi siempre escaso conocimiento de los entresijos de una actividad necesariamente pluridisciplinar, el ensayo clínico, que no es más que un simple experimento. Pero esa aparente simpleza (comparar dos tratamientos, o un tratamiento versus placebo) se convierte en una compleja actividad ya que se realiza en seres humanos, sanos o enfermos. Por ello, el clásico y universalmente aforismo médico hipocrático “lo primero, no hacer daño”, enlentece la evaluación de los protocolos por las agencias reguladoras y por los comités éticos de investigación clínica, que miran con lupa si la seguridad del paciente está garantizada. El cociente beneficio-riesgo tiene que descartarse claramente a favor del primero.

En la II Jornada sobre los Ensayos Clínicos Fase I en España, celebrada en el Parque Científico de Barcelona el pasado 14 de junio, a la que asistimos un centenar de profesionales de los distintos entornos de la investigación clínica con fármacos, analizamos la situación de los ensayos clínicos (EECC) fase I en España en tres mesas redondas. Desde hace años, nuestro país ha sido y es un terreno abonado para la realización de EECC fases II-III. ¿Podemos decir lo mismo de los fases I? Esta fue la pregunta central de la interesante reunión.

En la primera mesa redonda moderada por Maria Cruz Caturla (Anapharm Bioanalytics, Barcelona), Amelia Martín Uranga comentó los entresijos del Proyecto BEST, una plataforma de medicamentos innovadores montada por Farmaindustria, que ya incluye 45 compañías farmacéuticas, 60 hospitales y 13 comunidades autónomas. Dijo también que en 2016 se habrían invertido 1.004 millones de euros en I+D de los cuales, 500 millones se dedicaron a EECC. Pero quizás, lo más interesante para los asistentes a la Jornada fue la tarta que Amelia presentó, la distribución por áreas y tipos, de los 816 estudios que aprobó la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en 2016. Dio cifras esperanzadoras acerca del crecimiento de los fases I en España, incluyendo los estudios de primeras dosis en seres humanos. Naturalmente, es el área oncológica la que ha crecido más, con un 51% del total de fases I que, lógicamente se hacen en pacientes, en las 37 Unidades de fase I registradas en BEST.

Amelia finalizó su exposición con una preocupación que compartimos todos a saber, los plazos de aprobación del estudio por la AEMPS (hasta 65 días) y los que atañen al contrato promotor-centro de investigación que, a veces, se extienden hasta los 100 días en las fases tempranas del desarrollo clínico de una nueva entidad química. Amelia aventu-

## En Europa, España está reconocida como un país en donde se hacen ensayos clínicos fases II-III con garantía de eficacia y calidad.

ró una hipótesis que podría incrementar los fases I de primeras dosis en España: crear un procedimiento rápido de evaluación; la justificación de los plazos de 2 meses o más se basa en la revisión cuidadosa del protocolo, a fin de garantizar la seguridad de voluntarios sanos y pacientes. Sin embargo, contando con el personal experto adecuado, sí que se podría garantizar esa seguridad en un plazo más breve de tiempo gestionando con rapidez las aclaraciones necesarias. Por su parte, los contratos con los hospitales deben y pueden acelerarse, y sacarlos del cajón de la mesa de quien proceda con mucha más rapidez. También debería pensarse en la posibilidad de que se inicie el estudio (o que se gestionen sus etapas previas) simultáneamente con la evaluación del IMPD ("Investigational Medicinal Product Dossier").

Carlos Herrero ofreció datos sobre los EECC que su empresa, Janssen-Cilag, hace en España. En su Departamento de Investigación Clínica trabajan 125 profesionales de los cuales, una veintena se dedican a fases I. En sus estudios participan 518 centros y en los fases I, 53. En 2016 se estudiaron 16 moléculas, 6 de ellas en primeras administraciones, particularmente en el área oncológica, aunque también hacen algún fase I en voluntarios sanos. Concluyó su presentación con el mensaje de que la tendencia en Janssen-Cilag es a incrementarse el número de fases I que se hacen en España, oncológicos y de otras especialidades.

En representación de la AEMPS acudió Marta Godé Moreu. Recalcó que en el año y pico que lleva aprobada la nueva Normativa Europea de EECC, la AEMPS se ha adelantado a los demás países europeos en lo que concierne a su adaptación en España. Ofreció también algunas estadísticas y, concretamente en los fases I, mencionó que en el periodo 2015-2016, la AEMPS aprobó 258, un 59% de primeras administraciones en cáncer. Los plazos de aprobación de los estudios por la AEMPS, comentó Marta, se han acortado gradualmente.

Con ser esto cierto, surgió inevitablemente la comparación con otros países. Así María Cruz Caturla compartió con Amelia la idea de que

España es un país con alto prestigio en investigación clínica, tanto en lo que concierne a las buenas prácticas clínicas (BPL) como al exquisito cuidado en garantizar la seguridad de los pacientes. Puso el ejemplo de Bélgica, en donde al parecer se cumple a rajatabla el plazo de 20 días máximo para aprobar los fase I. En España, la AEMPS puede a veces llegar a un dictamen incluso en plazos más cortos de 10-12 días; pero otras veces puede tardar 2-3 meses. Con esta variabilidad, los investigadores no se atreven a ofrecer a los promotores un plazo determinado para la iniciación del estudio, lo que conlleva ser menos competitivos a nivel internacional.

Si el tema de plazos es una barrera para atraer más fases I en España, también podría contribuir a ello el tema de precios. En la segunda mesa redonda, moderada por Miguel Puerro (Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla), Ignacio Galicia, uno de los farmacólogos clínicos del Instituto Fundación Teófilo Hernando (IFTH), presentó un estudio comparativo entre España y otros países, sobre los costes medios de un estudio fase I de bioequivalencia. Incluyó las gestiones y actividades de las distintas etapas como el protocolo y la puesta en marcha (CEIm, AEMPS, contrato), póliza de responsabilidad civil, fase clínica (pagos a voluntarios, personal médico y enfermería), análisis de laboratorio (analítica de reclutamiento y final), selección de sujetos, organización y desarrollo del estudio, material fungible sanitario, estancia hospitalaria, catering, costes indirectos), después de la fase clínica (envío de muestras al laboratorio de bioanalítica), análisis de datos (farmacocinética, estadística) informe final, archivo y seroteca, control de calidad, monitorización. Excluyendo el coste de los niveles plasmáticos del fármaco en estudio, que realiza el laboratorio de bioanalítica, Ignacio Galicia concluyó que el coste por voluntario sano que participa en el estudio era el siguiente: 2000 euros en España, 1830 en Jordania, 3200 en Rumanía, 1830 en Chequia y 1000 en la India. Obviamente, estos datos no justifican que los promotores españoles hagan sus estudios de bioequivalencia fuera de España. Aparte de la lejanía, en el caso de la India el bajo coste puede salir más caro, ya que se han generado dudas sobre la calidad de algunos estudios,

## Los estudios fase I de primeras administraciones a pacientes oncológicos se hacen con frecuencia en unidades de fase I hospitalarias.

**Los estudios fase I de Bioequivalencia se hacen con frecuencia en España; sin embargo, hay muchos (quizás la mayoría) que se hacen en otros países.**

**Los fases I de primeras administraciones de moléculas no oncológicas se hacen rara vez en España.**

**Hubo consenso en la necesidad de reducir los plazos de evaluación y aprobación de los protocolos por la AEMPS, estableciéndose unos límites de riguroso cumplimiento.**

que la AEMPS ha detectado en algunos casos.

Si no es la calidad, ni el coste, ni la profesionalidad de los investigadores y farmacólogos clínicos de nuestras unidades, la pregunta, que también surgió en la Jornada I celebrada en Madrid en junio de 2016, en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma (UAM), continúa sin encontrar respuesta convincente: ¿por qué los promotores españoles, y algunas empresas multinacionales, no hacen más estudios fases I de bioequivalencia, o de nuevas administraciones con moléculas no oncológicas, en España?.

La segunda mesa redonda se completó con otras dos intervenciones. Por una parte, Teresa Martí (Departamento de Salud de la Generalitat) comentó el tema de las acreditaciones de las 8 unidades fase I de Cataluña, el programa de garantía de calidad y las auditorías. Describió también la base de datos de voluntarios sanos, que evita su participación simultánea en dos ensayos clínicos, antes de que termine el periodo de blanqueo de uno de ellos. La segunda intervención corrió a cargo de Zuriñe Abajo, la responsable de EECC de Tecnia, una empresa vasca en la que trabajan 1400 empleados de los cuales, 214 son doctores. Cuenta con 4.050 clientes y factura más de 100 millones de euros al año. Comentó algunos EECC con diseños especiales, caso de los inhaladores. También comentó que hacía EECC con nutraceuticos, un tema poco conocido y difícil, dada la variabilidad de los voluntarios sanos y los pacientes que participan en estos estudios. Describió un curioso estudio en el que se exploraba el ciclo vigilia-sueño con un nutraceutico y resaltó la conveniencia de incrementar la cultura del ensayo clínico en atención primaria.

La tercera y última mesa redonda fue harto original. La moderó Luisa García (Laboratorio de Bioanalítica Kymos) y estuvo dedicada a las técnicas más avanzadas para la identificación y cuantificación de pequeñas y grandes moléculas farmacológicas, así como a la acreditación de centros bioanalíticos y a la integridad de los datos. Jaume Pascual (Kymos) comentó las poderosas técnicas de espectrometría de masas para detectar metalofármacos, nanopartículas y proteínas con contenido en

fósforo y azufre. Por su parte, Carles Celma (Kymos) expuso las técnicas para caracterizar los medicamentos biológicos, anticuerpos monoclonales y otras proteínas, con métodos inmunológicos (ELISA) y de radioinmunoensayo, entre otros. Los medicamentos biológicos biosimilares están emergiendo con fuerza ya que permitirán la sostenibilidad de su uso, al abaratar los costes prohibitivos de los biológicos. Por ello, la investigación y desarrollo de biosimilares es un campo que crecerá en los próximos años.

Octavi Colomina (TDV) se refirió a la integridad de los datos en los centros de bioanalítica. Mencionó las malas prácticas en la recogida de datos con poca rigurosidad y la cada vez menor relevancia de los datos recogidos en papel. La tendencia es clara: hay que gestionar los datos electrónicamente y contar con un servidor propio en el centro. Y hay que hacer formación continuada, auditorías internas de calidad, crear cultura de empresa con códigos éticos de integridad, fiabilidad y trazabilidad de los datos: crear mentalidad "Data Integrity", concluyó.

La última intervención de la Jornada corrió a cargo de Natalia Caparrós, que comentó los 1.200 estudios realizados en Anapharm y los contactos de su empresa con 50 agencias reguladoras. Se refirió a las guías de bioanálisis, que difieren entre ellas y al aumento de inspecciones que están sufriendo los centros bioanalíticos desde 2010. Comentó también la inspección que, por sorpresa, hizo la FDA a su empresa, de una meticulosidad extrema; duró una semana y la superaron con solvencia. Finalizó con un comentario a las buenas prácticas clínicas que garantizan la integridad de los datos como, por ejemplo, la recepción de muestras, y los contactos con unidades de fase I y promotores.

La II Jornada sobre los Ensayos Clínicos Fase I en España se coronó con un amplio debate. Los estudios fase I comienzan a abrirse camino en España. Ese camino parece más despejado en el campo de las primeras administraciones de nuevos fármacos a pacientes oncológicos. Sin embargo, nos queda mucho camino por recorrer en el campo de las pequeñas moléculas, sean estudios de bioequivalencia o estu-

**También hubo consenso en la reducción de los plazos de firma del contrato promotor-centro investigador, que actualmente puede extenderse hasta 2-3 meses.**

dios de primeras administraciones de nuevas entidades químicas que inician su desarrollo clínico. Tenemos que recuperar la confianza de las empresas nacionales, y la de las multinacionales que operan en España, para que inviertan en I+D+i en nuestro país. En Alemania, el Reino Unido o en los EEUU, la inversión en I+D, en porcentaje de sus respectivos PIB, es considerablemente mayor que en España. Con una diferencia drástica: la inversión privada de ese porcentaje es de un 60-70%; en España es al revés, el mayor porcentaje corre a cargo del "Papá Protector Estado".

Comprendo que el promotor exija eficiencia, calidad y plazos predecibles en la realización de estudios clínicos fase I. Creo que en la Jornada quedó claro que nuestras unidades fase I ofrecen eficiencia y calidad equivalente a cualquier centro de excelencia investigadora

del mundo. Pero ¿y los plazos? ¿Podremos ser más optimistas dentro de un año, cuando el Instituto Fundación Teófilo Hernando organice en junio de 2018 la III Jornada de los Ensayos Clínicos?. A la primera Jornada asistimos 60 personas. A la II, organizada con meticulosidad y excelencia por nuestro IFTH en colaboración con Joan Puig y sus colaboradores de Kymos, hemos asistido 100 participantes. Ello denota un creciente interés por esta actividad, que persigue tres objetivos (1), favorecer la amistad y la colaboración entre promotores, investigadores, reguladores y gestores de los estudios fases I; (2), asegurar la eficacia y la calidad, con plazos reducidos y predecibles, así como con costes competitivos de esos estudios; y (3), contribuir a incrementar el número de los estudios de fase I que podemos hacer en España durante la próxima década.

*“Calidad, precios competitivos y rigor en el cumplimiento de plazos son requisitos ineludibles para ganar la confianza de los promotores y hacer más estudios de fase I en España”.*